

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2006 The Thomson Corp. All rts. reserv.

009504295

WPI Acc No: 1993-197831/199325

Inhalation powder allowing good dosage accuracy - comprises active agent and auxiliary with coarse and fine components

Patent Assignee: BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH (BOEH); BOEHRINGER
INGELHEIM KG (BOEH)

Inventor: ARNOLD K; GRASS P; KNECHT A; ROOS R; SLUKE G; THIEME H; WENZEL J;
KNEGHT A; ROOS O

Number of Countries: 030 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4140689	A1	19930617	DE 491140689	A	19911210	199325 B
WO 9311746	A1	19930624	WO 92EP2814	A	19921205	199326
AU 9230854	A	19930719	AU 9230854	A	19921205	199344
EP 663815	A1	19950726	EP 92924673	A	19921205	199534
			WO 92EP2814	A	19921205	
US 5478578	A	19951226	WO 92EP2814	A	19921212	199606
			US 94244737	A	19940815	
AU 670555	B	19960725	AU 9230854	A	19921205	199637
JP 8501056	W	19960206	WO 92EP2814	A	19921205	199643
			JP 93510578	A	19921205	
NZ 246047	A	19970324	NZ 246047	A	19921205	199719
			WO 92EP2814	A	19921205	
EP 663815	B1	19980318	EP 92924673	A	19921205	199815
			WO 92EP2814	A	19921205	
DE 59209244	G	19980423	DE 92509244	A	19921205	199822
			EP 92924673	A	19921205	
			WO 92EP2814	A	19921205	
ES 2116353	T3	19980716	EP 92924673	A	19921205	199835
JP 3567329	B2	20040922	WO 92EP2814	A	19921205	200462
			JP 93510578	A	19921205	
CA 2125685	C	20051108	CA 2125685	A	19921205	200577
			WO 92EP2814	A	19921205	

Priority Applications (No Type Date): DE 491140689 A 19911210

Cited Patents: FR 8142; US 2533065; US 4009280

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 4140689	A1		3	A61K-009/14	
WO 9311746	A1 G	14		A61K-009/00	
Designated States (National): AU BR CA CS FI HU JP KR NO NZ PL RU US					
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE					
AU 9230854	A			A61K-009/00	Based on patent WO 9311746
EP 663815	A1 G			A61K-009/00	Based on patent WO 9311746
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
US 5478578	A		3	A61K-009/14	Based on patent WO 9311746
AU 670555	B			A61K-009/72	Previous Publ. patent AU 9230854
Based on patent WO 9311746					
JP 8501056	W	12		A61K-047/26	Based on patent WO 9311746
NZ 246047	A			A61K-009/14	Based on patent WO 9311746
EP 663815	B1 G	5		A61K-009/00	Based on patent WO 9311746
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
DE 59209244	G			A61K-009/00	Based on patent EP 663815
Based on patent WO 9311746					

BEST AVAILABLE COPY

ES 2116353	T3	A61K-009/00	Based on patent EP 663815
JP 3567329	B2	4 A61K-047/26	Previous Publ. patent JP 8501056
			Based on patent WO 9311746
CA 2125685	C E	A61K-009/72	Based on patent WO 9311746

Abstract (Basic): DE 4140689 A

Inhalation powder comprises (a) micronised active agent, (b) an auxiliary with a coarse component having an average particle size of 20 microns or greater, and a fine component with an average particle size of 10 microns or smaller, and (c) opt. other auxiliaries, esp. flavouring agents.

Controlling or optimising the inhalable content of inhalation powders comprising mixing a micronised active agent (with particle size below 10 (esp. below 6) microns) with an auxiliary which has a component with an average particle below 10 microns and a component with an average particle size above 20 microns. The wt. ratio of the 2 components is 1:99-99:5 esp. 5:95-70:30, most esp. 10:90 to 50:25 (sic).

USE/ADVANTAGE - The prod. or process allows good dosage accuracy as the prod. has good flow properties and dispersibility

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): EP 663815 B

Inhalation powder comprises (a) micronised active agent, (b) an auxiliary with a coarse component having an average particle size of 20 microns or greater, and a fine component with an average particle size of 10 microns or smaller, and (c) opt. other auxiliaries, esp. flavouring agents.

Controlling or optimising the inhalable content of inhalation powders comprising mixing a micronised active agent (with particle size below 10 (esp. below 6) microns) with an auxiliary which has a component with an average particle below 10 microns and a component with an average particle size above 20 microns. The wt. ratio of the 2 components is 1:99-99:5 esp. 5:95-70:30, most esp. 10:90 to 50:25 (sic).

USE/ADVANTAGE - The prod. or process allows good dosage accuracy as the prod. has good flow properties and dispersibility

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): US 5478578 A

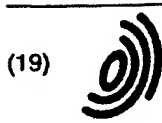
Powder for inhalation comprising a micronised active substance and a physiologically acceptable excipient comprising a mixture containing a fine fraction having an average particle size in the range of less than 10 μm and a coarse fraction having an average particle size in the range of from about 20 μm to about 150 μm , wherein the weight ratio of micronised active substance to the physiologically acceptable excipient mixture is from about 0.01:5 to 0.1:5.

Dwg.0/0

Derwent Class: B07

International Patent Class (Main): A61K-009/00; A61K-009/14; A61K-009/72; A61K-047/26

International Patent Class (Additional): A61K-009/12; A61K-047/02; A61K-047/30



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 663 815 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
18.03.1998 Patentblatt 1998/12

(21) Anmeldenummer: 92924673.4

(22) Anmeldetag: 05.12.1992

(51) Int. Cl.⁶: A61K 9/00, A61K 47/26

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP92/02814

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 93/11746 (24.06.1993 Gazette 1993/15)

(54) INHALATIONSPULVER UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

INHALATION POWDERS AND METHOD OF MANUFACTURING THEM

POUDRES A INHALER ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE

(30) Priorität: 10.12.1991 DE 4140689

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.07.1995 Patentblatt 1995/30

(73) Patentinhaber:
• BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GmbH
55218 Ingelheim am Rhein (DE)
Benannte Vertragsstaaten:
GB IE
• BOEHRINGER INGELHEIM KG
55216 Ingelheim (DE)
Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE DK ES FR GR IT LI LU MC NL PT SE AT

(72) Erfinder:
• ARNOLD, Klaus
D-6507 Ingelheim (DE)
• GRASS, Peter
D-6507 Ingelheim (DE)
• KNECHT, Adolf
D-7800 Freiburg (DE)
• ROOS, Robert
D-6705 Ingelheim (DE)
• SLUKE, Gerhard
D-6507 Ingelheim (DE)
• THIEME, Herbert
D-6507 Ingelheim (DE)
• WENZEL, Joachim
D-6507 Ingelheim (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
FR-M- 8 142 US-A- 2 533 065
US-A- 4 009 280

EP 0 663 815 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und Trägerstoffen mit bestimmten Anteilen an feinteiligen und gröberteiligen Partikeln sowie die Optimierung bzw. Steuerung des inhalierfähigen Wirkstoffanteils in den Inhalationspulvern.

Es ist bekannt, für die Praxis wichtige Eigenschaften von pulverförmigen Inhalationspräparaten zu verbessern, indem man das Medikament mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 0,01 bis 10 µm mit einem wasserlöslichen Trägerstoff kombiniert, der eine effektive Teilchengröße zwischen 30 und 80 µm aufweist (DE-A-1792207).

Hilfsstoffe sind bei Inhalationspulvern vor allem dann nötig, wenn die Wirksamkeit des verarbeiteten Arzneistoffs sehr hoch ist, so daß pro Einzeldosis nur geringe Mengen benötigt werden. In diesem Fall ist die Verdünnung des Arzneistoffs ratsam, damit eine gute Dosiergenauigkeit erzielt wird.

Der meist relativ hohe Anteil an Hilfsstoff bestimmt im wesentlichen die Eigenschaften des Pulvers. Dies trifft insbesondere für das Fließverhalten zu. Je feiner ein Pulver ist, desto schlechter sind i.a. die Fließeigenschaften. Da gute Fließeigenschaften die Voraussetzung für eine gute Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung einzelner Präparatedosen, etwa bei Herstellung von Kapseln zur Pulverinhalation auf üblichen Kapselmaschinen sind, darf der gewählte Hilfsstoff nicht zu fein sein.

Neben der Beeinflussung der Dosiergenauigkeit ist die Korngröße des Hilfsstoffes von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich gezeigt, daß der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil von einem grobkörnigen Hilfsstoff, wie ihn die DE-A 17 92 207 vorschlägt, negativ beeinflusst wird. Unter "inhalierfähig" werden solche Teilchen verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die dazu erforderliche Teilchengröße liegt unter 10 µm, vorzugsweise unter 6 µm. Fließfähigkeit, Ausbringbarkeit und Dispergierbarkeit des Pulvers sind auch bei anderen Typen von Inhalationsgeräten von erheblicher Bedeutung, z.B. bei solchen, die die einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer dosieren (z.B. gemäß US-A-4 570 630) oder in Vertiefungen einer Kreisscheibe enthalten (z.B. gemäß DE-A 36 25 685).

Es wurde nun gefunden, daß sich bei gleichzeitig guter Dosiergenauigkeit der inhalierfähige Anteil des Wirkstoffs von Inhalationspulvern in weiten Grenzen steuern läßt, wenn der zu inhalierfähigen Teilchen mikronisierte Wirkstoff mit geeigneten Mengen eines Gemisch aus einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen kombiniert wird, wobei der eine Anteil des Hilfsstoffgemisches eine mittlere Teilchengröße unter etwa 10 µm, der andere eine mittlere Teilchengröße über etwa 20 µm aufweist, wobei die mittlere

Teilchengröße im allgemeinen unter 150 µm, vorzugsweise unter 80 µm liegt.

Die Gewichtsverhältnisse von feinem und gröberem Hilfsstoff liegen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, vor allem zwischen 10:90 und 50:50.

Da die Einzeldosis der meisten inhalativ angewendeten Arzneistoffe klein ist, ist ihr Anteil an der Mischung meist sehr gering, z.B. 0,01 bis 0,1 mg Wirkstoff pro ca. 5 mg Hilfsstoffmischung. Die Menge der Zubereitung, die pro Inhalationsvorgang verabreicht wird, kann innerhalb weiter Grenzen gewählt werden. Um dem Patienten nicht unnötig viel Hilfsstoff zuzuführen, wird der Fachmann bestrebt sein, die inhalierte Menge niedrig zu halten. Andererseits sind extrem geringe Mengen schlecht handhabbar und dosierbar. Dementsprechend wird die Menge an Zubereitung pro Anwendung zwischen etwa 1 und 20, vorzugsweise zwischen 2 und 10 mg liegen. Nach dem oben Gesagten ist jedoch eine Überschreitung der genannten Werte nach oben oder unten nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

Wie oben erläutert, sind im allgemeinen die inhalativ verabreichten Wirkstoffe so stark wirksam, daß ihre Menge die Größe der Präparatmenge nicht entscheidend mitbestimmt. Vielmehr hat der Galeniker die Möglichkeit, durch Variation der Hilfsstoffmengen und des Teilchenspektrums den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil zu steuern. Dies kann beispielsweise notwendig sein, wenn die gleiche Wirkung wie bei einer bereits klinisch geprüften oder im Handel befindlichen Darreichungsform erreicht werden soll.

Feinteiliger und gröberteiliger Hilfsstoff können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen. Die Hilfsstoffmischungen können z.B. eine chemische Substanz als den feinen, eine andere als den gröberen Hilfsstoff enthalten. Aber auch die jeweiligen feinen und gröberen Hilfsstoffe können in sich Mischungen aus verschiedenen Substanzen sein. Neben den genannten Wirk- und Hilfsstoffen können die erfindungsgemäßen Zubereitungen in untergeordneter Menge weitere Zusätze enthalten, z.B. Geschmackskorrigenzen.

Pharmazeutisch geeignete und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe für inhalative Zwecke sind bekannt. Beispiele sind Monosaccharide (etwa Glucose, Arabinose); Disaccharide (etwa Lactose, Saccharose, Maltose); Polysaccharide (etwa Dextrane); Polyalkohole (etwa Sorbit, Mannit, Xylit); Salze (etwa Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder auch Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt sind Lactose und Glucose.

Die nachstehenden Beispiele zeigen, wie unterschiedliche Verhältnisse von Hilfsstoffen den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil beeinflussen. Als Hilfsstoffe wurden Glucose mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 35 µm (G I) und von 5 µm (G II) bzw. 8 µm (G III) verwendet. Die Mischung der Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff wurde in 5 mg-Portionen in übliche Kap-

seln für die Pulverinhalation gefüllt und aus diesen mittels eines Geräts gemäß DE-A-33 45 722 ausgebracht.

Im Beispiel 1 enthielt die Mischung pro Kapsel 0,1 mg Fenoterol mit einer mittleren Teilchengröße von <6 µm und im Beispiel 2 0,04 mg Ipratropiumbromid mit einer mittleren Teilchengröße <6 µm.

"W" ist der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil in Prozent der in der Mischung enthaltenen Menge.

Beispiel 1		
G I [%]	G II [%]	W [%]
100	0	14,4
96	4	21,7
84	16	31,0

Beispiel 2		
G I [%]	G III [%]	W [%]
100	0	15,1
95	5	15,7
90	10	23,0
75	25	33,4
50	50	38,3

Patentansprüche

1. Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und mindestens einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, der gröbere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von 20 µm oder mehr und feinere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von 10 µm oder Weniger enthält, wobei das Gewichtsverhältnis der feineren zu den gröberen Hilfsstoffanteilen zwischen 1 : 99 und 95 : 5 liegt, und ggf. weiteren Hilfsstoffen, insbesondere Geschmackskorrigenzien mit der Maßgabe, daß in einer Mischung, welche aus 20 Gewichtsteilen kristalliner Laktose (1-10 µm mit mindestens 50 Gew.-% im Intervall 2-6 µm) als feinerer Hilfsstoffanteil, 19,9 Gewichtsteilen kristalliner Laktose (32-63 µm) als grober Hilfsstoffanteil, als auch einem Wirkstoff besteht, der Wirkstoff nicht 0,1 Gewichtsteile Isoprenalinsulfat von 1-10 µm mit mindestens 50 Gew.-% im Intervall 2-6 µm sein darf.
2. Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis der feineren zu den gröberen Hilfsstoffanteilen zwi-

schen 5 : 95 und 70 : 30 liegt.

3. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis der feineren zu den gröberen Hilfsstoffanteilen zwischen 10 : 90 und 50 : 50 liegt.
4. Inhalationspulver nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinere Hilfsstoff aus derselben chemischen Substanz bestehen.
5. Inhalationspulver nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinteilige Hilfsstoff aus verschiedenen chemischen Substanzen bestehen.
6. Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und/oder der feinteilige Hilfsstoff je für sich Mischungen darstellen.
7. Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Gruppe der Monosaccharide, Disaccharide, Polysaccharide, Polyalkohole oder anorganischen Salze gehören.
8. Verfahren zur Steuerung bzw. Optimierung des inhalationsfähigen Anteils von Inhalationspulvern, dadurch gekennzeichnet, daß man den auf eine Teilchengröße unter 10, vorzugsweise unter 6 µm mikronisierten Wirkstoff mit Hilfsstoff mischt, wobei der Hilfsstoff aus einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße < 10 µm und einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße > 20 µm besteht, und wobei das Gewichtsverhältnis der Teilchensorten zwischen 1 : 99 und 95 : 5, vorzugsweise zwischen 5 : 95 und 70 : 30, insbesondere zwischen 10 : 90 und 50 : 50 liegt, mit der Maßgabe, daß in einer Mischung, welche aus 20 Gewichtsteilen kristalliner Laktose (1-10 µm mit mindestens 50 Gew.-% im Intervall 2-6 µm) als feinerer Hilfsstoffanteil, 19,9 Gewichtsteilen kristalliner Laktose (32-63 µm) als grober Hilfsstoffanteil, als auch einem Wirkstoff besteht, der Wirkstoff nicht 0,1 Gewichtsteile Isoprenalinsulfat von 1-10 µm mit mindestens 50 Gew.-% im Intervall 2-6 µm sein darf.
9. Verfahren zur Herstellung eines Aerosols für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 7 nach Anspruch 8 hergestelltes Inhalationspulver mittels eines für die Pulverinhalation geeigneten Geräts der vom Patienten eingeatmeten Luft beimischt.

Claims

1. Powder for inhalation consisting of micronised active substance and at least one physiologically acceptable excipient which contains coarser fractions having an average particle size of 20 μm or more and finer fractions with an average particle size of 10 μm or less, the ratio by weight of the finer to coarser fractions of excipient being between 1 : 99 and 95 : 5, and optionally other excipients, particularly flavour correctors, with the proviso that, in a mixture consisting of 20 parts by weight of crystalline lactose (1-10 μm with at least 50% by weight in the range from 2-6 μm) as the finer fraction of excipient, 19.9 parts by weight of crystalline lactose (32-63 μm) as the coarser fraction of excipient and an active substance, the active substance must not be 0.1 parts by weight of isoprenaline sulphate of 1-10 μm with at least 50% by weight in the range from 2-6 μm . 5
2. Powder for inhalation according to claim 1, characterised in that the weight ratio of the finer excipient fractions to the coarser excipient fractions is between 5:95 and 70:30. 10
3. Powder for inhalation according to claim 1 or 2, characterised in that the weight ratio of the finer excipient fractions to the coarser excipient fractions is between 10:90 and 50:50. 15
4. Powder for inhalation according to claim 1, 2 or 3, characterised in that the coarser and finer excipients consist of the same chemical substance. 20
5. Powder for inhalation according to claim 1, 2 or 3, characterised in that the coarser and finer excipients consist of different chemical substances. 25
6. Powder for inhalation according to claim 1 to 3 or 5, characterised in that the coarser and/or the finer excipients each consist of a mixture. 30
7. Powder for inhalation according to claims 1 to 6, characterised in that the physiologically acceptable excipients belong to the group comprising the monosaccharides, disaccharides, polysaccharides, polyalcohols or inorganic salts. 35
8. Process for controlling or optimising the inhalable content of powders for inhalation, characterised in that the active substance micronised to a particle size of less than 10 and preferably less than 6 μm is mixed with excipient, the excipient consisting of a fraction having an average particle size of <10 μm and a fraction having an average particle size >20 μm , the weight ratio between the types of particles being between 1:99 and 95:5, preferably between 40

5:95 and 70:30, more especially between 10:90 and 50:50, with the proviso that, in a mixture consisting of 20 parts by weight of crystalline lactose (1-10 μm with at least 50% by weight in the range from 2-6 μm) as the finer fraction of excipient, 19.9 parts by weight of crystalline lactose (32-63 μm) as the coarser fraction of excipient and an active substance, the active substance must not be 0.1 parts by weight of isoprenaline sulphate of 1-10 μm with at least 50% by weight in the range from 2-6 μm . 45

9. Process for preparing an aerosol for inhalation, characterised in that a powder for inhalation according to claims 1 to 7 or a powder for inhalation prepared according to claim 8 is mixed with the air breathed in by the patient, by means of an apparatus suitable for powder inhalation. 50

Revendications

1. Poudre à inhaler constituée par un principe actif micronisé et au moins un adjuvant physiologiquement irréprochable qui contient des fractions plus grossières ayant une granulométrie moyenne de 20 μm ou plus et des fractions plus fines ayant une granulométrie moyenne de 10 μm ou moins, le rapport massique des fractions plus fines aux fractions plus grossières d'adjuvant étant situé entre 1 :99 et 95 :5, et éventuellement d'autres adjuvants, en particulier des agents de correction du goût, avec la condition que, dans un mélange qui consiste en 20 parties en masse de lactose cristallin (1-10 μm avec au moins 50% en masse dans l'intervalle 2-6 μm) comme fraction d'adjuvant plus fine, 19,9 parties en masse de lactose cristallin (32-63 μm) comme fraction d'adjuvant plus grossière, et aussi en un principe actif, le principe actif ne peut pas être 0,1 partie en masse de sulfate d'isoprénaline de 1-10 μm avec au moins 50% en masse dans l'intervalle 2-6 μm . 55
2. Poudre à inhaler selon la revendication 1 caractérisée en ce que le rapport massique des fractions d'adjuvant plus fines aux fractions d'adjuvant plus grossières est situé entre 5 :95 et 70 :30. 60
3. Poudre à inhaler selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que le rapport massique des fractions d'adjuvant plus fines aux fractions d'adjuvant plus grossières est situé entre 10 :90 et 50 :50. 65
4. Poudre à inhaler selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que l'adjuvant plus grossier et l'adjuvant plus fin consistent en la même substance chimique. 70
5. Poudre à inhaler selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que l'adjuvant plus grossier et 75

l'adjuvant plus fin consistent en des substances chimiques différentes.

6. Poudre à inhaler selon les revendications 1 à 3 ou 5 caractérisée en ce que l'adjuvant plus grossier et/ou l'adjuvant plus fin représentent en soi des mélanges. 5
7. Poudre à inhaler selon les revendications 1 à 6 caractérisée en ce que les adjuvants physiologiquement irréprochables appartiennent au groupe des monosaccharides, des disaccharides, des polysaccharides, des polyalcools ou des sels inorganiques. 10
8. Procédé pour commander ou optimiser la fraction inhalable de poudres à inhaler caractérisé en ce que l'on mélange le principe actif micronisé à une granulométrie inférieure à 10, de préférence inférieure à 6 μm , avec un adjuvant, l'adjuvant consistant en une fraction ayant une granulométrie moyenne < 10 μm et en une fraction ayant une granulométrie moyenne > 20 μm , et le rapport massique des sortes de particules étant situé entre 1 :99 et 95 :5, de préférence entre 5 :95 et 70 :30, en particulier entre 10 :90 et 50 :50, avec la condition que, dans un mélange qui consiste en 20 parties en masse de lactose cristallin (1-10 μm avec au moins 50% en masse dans l'intervalle 2-6 μm) comme fraction d'adjuvant plus fine, 19,9 parties en masse de lactose cristallin (32-63 μm) comme fraction d'adjuvant plus grossière, et aussi en un principe actif, le principe actif ne peut pas être 0,1 partie en masse de sulfate d'isoprénaline de 1-10 μm avec au moins 50% en masse dans l'intervalle 2-6 μm . 15
20
25
30
35
9. Procédé pour préparer un aérosol pour l'inhalation caractérisé en ce que l'on mélange une poudre à inhaler selon les revendications 1 à 7 ou une poudre à inhaler préparée selon la revendication 8 avec l'air inspiré par le patient au moyen d'un appareil convenant à l'inhalation de poudres. 40

45

50

55

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2006 The Thomson Corp. All rts. reserv.

003699329

WPI Acc No: 1983-59312K/198325

Medical nasal inhaler for volatile constituents in microcapsules - which are in dose batches evenly spaced along flexible backing strip

Patent Assignee: FABRE SA PIERRE (FABR)

Inventor: GAYOT A; LETERME P; LEVERD E; MAYNE F; TAISNEL M

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2516387	A	19830520				198325 B

Priority Applications (No Type Date): FR 8121383 A 19811116

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
FR 2516387	A		15		

Abstract (Basic): FR 2516387 A

A medical nasal inhaler for liberating from microcapsules a measured dose of an active constituent which is volatile or is entrained in a volatile excipient.

Dose-sized batches of microcapsules are regularly spaced along a flexible backing strip, e.g. at intervals of 1.5 cm. on a polythene strip which is 7 mm. wide and 130 microns thick.

The inhaler has a reservoir for a supply of loaded backing strip and a winding reel to advance the strip to position a batch of microcapsules at a crushing station. The station is in an air passage leading from the exterior to a nasal nozzle.

Derwent Class: B07; P34

International Patent Class (Additional): A61M-015/00; B01J-013/00

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 516 387

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

N° 81 21383

(21)

(54) Inhalateur libérant des quantités pré-dosées de principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil contenu dans des microcapsules réparties périodiquement sur un support, ainsi que ledit support et son procédé de fabrication.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 7). A 61 M 15/00; B 01 J 13/00.

(22) Date de dépôt..... 16 novembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 20 du 20-5-1983.

(71) Déposant : PIERRE FABRE SA. — FR.

(72) Invention de : Michel Traisnel, Anne Gayot, Pierre Leterme, Francis Mayne et Elie Leverd.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Régimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne un appareil inhalateur destiné à libérer des quantités pré-dosées d'un principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil renfermé au sein de microcapsules qui sont distribuées de façon périodique sur un support.

5 La présente invention se rapporte également audit support de microcapsules ainsi qu'à son procédé de fabrication.

Dans la technique antérieure on connaît déjà des appareils inhalateurs libérant un principe actif volatil
10 par écrasement de microcapsules. Cependant, les quantités de principe actif volatil libéré à l'aide de ces inhalateurs antérieurs pouvaient varier dans de très larges mesures, principalement en fonction de la manière dont l'utilisateur manoeuvrait l'organe d'écrasement des microcapsules
15 libérant le principe actif.

La présente invention a précisément pour but d'éviter un tel inconvénient et de fournir un appareil inhalateur apte à libérer des quantités pré-dosées d'un tel principe actif volatil.

20 Selon la présente invention, l'appareil inhalateur comprend :

- un réservoir recevant un support sur lequel est fixée, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules contenant le
25 principe actif volatil ;
- des moyens d'entraînement et de présentation dudit support ;
- des moyens d'écrasement des microcapsules, couplés aux dits moyens d'entraînement et de présentation ;
- 30 - un couloir de circulation d'air s'étendant entre un orifice d'admission d'air et un embout de distribution du principe actif, lesdits moyens d'écrasement étant disposés en regard dudit canal, et

- des moyens de commande de l'entraînement du support et/ou de l'écrasement de microcapsules.

5 Selon une autre caractéristique de l'invention, le support de microcapsules se présente sous la forme d'un substratum à la surface duquel est fixée, de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, une pluralité de microcapsules.

10 La présente invention se rapporte enfin au procédé de fabrication d'un tel support de microcapsules, consistant à fixer, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules à la surface d'un substratum.

15 D'autres caractéristiques et avantages de l'objet de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée faite ci-après notamment en référence aux dessins annexés sur lesquels :

- les figures 1a à 1e et la figure 2 illustrent un mode de mise en oeuvre particulier d'un procédé de fabrication d'un support de microcapsules, et

20 - la figure 3 représente un mode de réalisation particulier d'un appareil inhalateur selon l'invention.

25 Le support de microcapsules selon l'invention se présente sous la forme d'un substratum à la surface duquel est fixée, par exemple par collage, une pluralité de microcapsules. L'originalité du support selon l'invention réside dans le fait que lesdites microcapsules ont été fixées sur le substratum, de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, de manière qu'au cours de chaque opération d'écrasement des microcapsules, une quantité

30 pré-dosée de principe actif volatil soit libérée.

Selon un mode de réalisation particulier du support selon l'invention, la surface du substratum portant lesdites microcapsules se trouve recouverte, entre les

zones de microcapsules, à l'aide d'un film protecteur perméable. Un tel film peut par exemple être réalisé par pulvérisation et séchage d'une composition à base de gélatine incorporant le cas échéant un agent conservateur, tel que par exemple le sulfite de sodium à une concentration de 0,075 % (poids/volume).

Dans un mode de réalisation particulier, le support selon l'invention est constitué par un substratum se présentant sous la forme d'une bande continue de matière souple, par exemple un film de polyéthylène basse densité de 130 μ m d'épaisseur et de 7 mm de large, portant les microcapsules réparties de manière pré-dosée, à intervalle régulier le long de ladite bande continue. Un tel support se présentant sous la forme d'une bande continue est destiné à être stocké dans un réservoir d'un appareil inhalateur, par exemple à l'état de bobine ou encore à l'état plié sous forme d'accordéon.

En variante, le support selon l'invention peut également se présenter sous la forme d'un disque de matière rigide ou semi-rigide sur lequel les microcapsules seront disposées de façon périodique, par exemple le long d'une couronne circulaire.

Un tel support de microcapsules peut être réalisé de diverses manières. Selon un mode de mise en oeuvre particulier de l'invention, on recouvre le substratum d'un agent collant, par exemple un adhésif du type polyacrylonitrile, sur lequel on dépose avec une répartition périodique les quantités pré-dosées de microcapsules. La surface du substratum peut alors avantageusement être recouverte à l'aide d'un film protecteur. Pareil procédé de fabrication du support de microcapsules se trouve illustré aux figures 1a à 1e annexées. Conformément à un tel procédé, les microcapsules

10 sont déposées sur le substratum 12 à l'aide d'un tube cylindrique 14 qui comporte une première extrémité ouverte 16 destinée à venir sensiblement au contact du substratum 12 qui a été préalablement entièrement pré-encollé. La seconde extrémité 18 du tube cylindrique 14 est elle reliée à des moyens d'aspiration débrayables. De tels moyens peuvent par exemple être réalisés sous la forme d'une tubulure en Y dont l'une des branches 20 est reliée à une trompe à vide et dont l'autre branche 22 comporte une entrée d'air ou encore se trouve reliée à une source d'air comprimé. Entre lesdites extrémités 16 et 18 du tube cylindrique 14 se trouve un tamis 24 présentant une ouverture de maille inférieure à la dimension des microcapsules 10.

Le procédé de fabrication du support peut alors être mis en oeuvre de la manière suivante. On assure tout d'abord le remplissage du tube cylindrique 14 (voir figure 1a). Pour ce faire, on introduit la première extrémité ouverte 16 du tube cylindrique 14 dans un réservoir 26 contenant les microcapsules 10 et, par actionnement du registre 28, on met en action les moyens d'aspiration. Ainsi, le tube cylindrique 14 se trouve relié par exemple à une trompe à vide, et les microcapsules 10 stockées dans le récipient 26 sont aspirées dans le tube 14 et maintenues sur le tamis 24 (voir figure 1b). Ce tube cylindrique 14 se trouve alors appliqué, de façon verticale, sur le substratum 12 pré-encollé, puis, par actionnement du registre 28 on rétablit la pression dans le tube 14 et par suite la totalité des microcapsules 10 tombe sur le substratum 12 pré-encollé (voir figure 1c).

Il est clair que le diamètre intérieur du tube cylindrique 14 doit être calculé de manière telle que la

surface de la base du cylindre 14 qui s'identifie à la surface du support occupée par une dose de microcapsules, correspond exactement à une quantité pré-dosée de principe actif volatil contenu dans lesdites microcapsules.

5 Dans la pratique, un tube cylindrique de diamètre intérieur de 5 mm permet de déposer une quantité déterminée de microcapsules correspondant à un dosage de 4 mg de principe actif.

Une fois les microcapsules 10 retenues et fixées par collage sur le substratum 12, on actionne à nouveau le registre 28 de manière à rétablir le vide dans le tube cylindrique 14, ce qui provoque l'aspiration des microcapsules 10 sur le tamis intérieur 24 du tube 14, à l'exception bien sûr de la couche de microcapsules 10 fixée sur le substratum 12 après contact avec l'agent collant (voir figure 1d). Le tube cylindrique 14, maintenu sous vide, est alors écarté du support qui est ensuite déplacé d'un pas, par exemple d'un pas égal à 1,5 cm, de façon à amener la zone du second dépôt au niveau du tube cylindrique 14 (voir figure 1e).

15
20

Pour rendre possible la manipulation d'un tel support, sur lequel l'agent collant reste encore efficace entre les zones de dépôt de microcapsules 10, on pulvérise sur la totalité du substratum par exemple une solution aqueuse de gélatine à 2 % portée à une température de l'ordre de 30°C, en ayant pris au préalable le soin de protéger les microcapsules 10 à l'aide de caches 30. Une telle opération se trouve par exemple schématisée à la figure 2. Il est clair qu'en variante d'un tel procédé, il est également possible de limiter l'encollage du substratum aux seules zones destinées à porter les microcapsules.

25
30

On procède ensuite au séchage, par exemple à l'aide d'un courant d'air chaud, de manière à rigidifier le film protecteur ainsi déposé.

Un tel support est alors prêt à être introduit dans le réservoir d'un appareil inhalateur selon l'invention.

Un mode de réalisation particulier d'un tel appareil inhalateur se trouve illustré à la figure 3. L'inhalateur représenté comporte un réservoir 32 recevant le support 34 de microcapsules 10, par exemple stocké à l'état plié sous forme d'accordéon. Dans ce mode de réalisation particulier, les moyens d'entraînement et de présentation du support comportent une roulette d'entraînement 36 destinée à bobiner le support 34 se présentant sous la forme d'une bande continue. Une telle roulette d'entraînement 36 doit bien entendu être accessible de l'extérieur de l'appareil, par exemple sous la forme d'une partie moletée actionnable par le pouce de l'utilisateur. De façon à assurer une tension permanente de la bande support 34, la roulette d'entraînement 36 est équipée de moyens anti-retour, par exemple d'un taquet anti-retour 38. Dans le mode de réalisation particulier représenté, la paroi 40 contribue à assurer une bonne présentation et une bonne tension de la bande support des microcapsules.

Dans ce mode de réalisation particulier, les moyens d'écrasement des microcapsules sont constitués par un piston 42 présentant une tête épanouie 44 assurant précisément l'écrasement des microcapsules 10. Cet écrasement s'effectue par coopération de la tête épanouie 44 avec une grille 46 débouchant dans un couloir de circulation d'air 48. Ce couloir de circulation d'air 48 se trouve matérialisé par des flèches dans la partie gauche de la figure 3. Le couloir 48 s'étend entre un orifice

inférieur d'admission d'air 50 et un embout supérieur de distribution du principe actif, par exemple un embout nasal 52. Il est clair que l'ouverture des mailles de la grille 46 doit être inférieure à la taille des microcapsules 10 pour permettre l'écrasement de ces dernières.

5 Lors de l'actionnement du piston d'écrasement 42 et lors de l'inspiration de l'utilisateur, l'air pénètre par l'orifice inférieur d'admission 50, traverse ensuite la grille 46 et entraîne les principes actifs volatils

10 libérés par l'écrasement des microcapsules dans la seconde partie du couloir pour atteindre l'embout nasal 52.

Dans le mode de réalisation particulier représenté, la coopération entre la tête épanouie d'écrasement 44 du piston 42 et la grille 46 est obtenue sous l'action

15 d'une force de rappel élastique exercée par le ressort 54. Pour assurer le couplage de la commande des moyens d'entraînement et des moyens d'écrasement, l'appareil comporte par exemple un bras d'entraînement 56 du piston d'écrasement 42, permettant précisément d'assurer le

20 déplacement de ce dernier à l'encontre de la force de rappel élastique exercée par le ressort 54. Le bras d'entraînement 56 est lui-même actionné par les moyens d'entraînement du support, par exemple par une roue dentée 58 équipant la roulette d'entraînement 36.

25 La figure 3 illustre l'appareil inhalateur au repos. Lors de la rotation de la roulette d'entraînement 36, une dent de la roue dentée 58 entraîne un pivotement du bras d'entraînement 56 et une translation simultanée du piston 42 vers la droite avec compression du ressort 54.

30 Après rotation partielle de la roue dentée 58 équipant la roulette d'entraînement 36, il se produit une libération du bras d'entraînement 56 du piston 42 et, sous l'action de la force de rappel élastique exercée par le ressort 54,

le piston 42 se trouve déplacé rapidement vers la gauche de façon à venir heurter et écraser les microcapsules 10 contre la grille 46. Une rotation supplémentaire de la roulette d'entraînement 36 va ensuite entraîner la bande support 34 d'une longueur telle que la dose suivante de microcapsules se trouve exactement en regard de la grille 46 et de façon que la tête épanouie 44 du piston 42 vienne heurter la bande support 34 exactement au niveau d'une zone portant des microcapsules.

Le pourcentage de camphre et de menthol libéré à partir d'un support de microcapsules placées dans un inhalateur selon l'invention a été déterminé par dosage par chromatographie en phase gazeuse. Il a ainsi été observé que le coefficient de variation de la quantité du camphre et de menthol libérée restait très faible, les quantités de principe actif libéré à partir des microcapsules placées sur le support, dans l'inhalateur, sont parfaitement reproductibles d'une dose à l'autre.

Il est parfaitement clair que la présente invention ne se limite pas aux modes de mise en oeuvre et aux modes de réalisation particuliers décrits, mais il est parfaitement possible, sans pour autant sortir du cadre de la présente invention, d'en imaginer un certain nombre de variantes. Ainsi, la nature particulière des moyens d'entraînement et de présentation du support ainsi que des moyens d'écrasement des microcapsules tout comme les moyens de commande et de couplage de ces derniers peuvent être modifiés dans de larges mesures.

REVENDICATIONS

1/ Appareil inhalateur destiné à assurer la distribution de quantités pré-dosées d'un principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil, caractérisé en ce qu'il comprend:

- 5 - un réservoir (32) recevant un support (34) sur lequel est fixée, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules (10) contenant le principe actif volatil ;
- 10 - des moyens d'entraînement et de présentation (36) dudit support (34) ;
- 15 - des moyens d'écrasement (42,44,46) des microcapsules (10), couplés aux dits moyens d'entraînement et de présentation (36) ;
- 20 - un couloir de circulation d'air (48) s'étendant entre un orifice d'admission d'air (50) et un embout de distribution (52) du principe actif, lesdits moyens d'écrasement étant disposés en regard dudit canal, et
- 25 - des moyens de commande (36,56) de l'entraînement du support et/ou de l'écrasement de microcapsules.

2/ Appareil inhalateur selon la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens d'entraînement et de présentation du support (34) sont constitués par une roulette d'entraînement (36) destinée à bobiner le support (34) se présentant sous la forme d'une bande continue.

25 3/ Appareil inhalateur selon la revendication 2, caractérisé en ce que ladite roulette d'entraînement (36) comporte des moyens anti-retour (38).

30 4/ Appareil inhalateur selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les moyens d'écrasement des microcapsules sont constitués par un piston (42) dont la tête épanouie (44) assure l'écrasement des microcapsules (10) par coopération avec une grille (46)

débouchant dans ledit couloir de circulation d'air (48).

5/ Appareil inhalateur selon la revendication 4, caractérisé en ce que la coopération entre la tête épanouie (44) d'écrasement du piston (42) et la grille (46) est obtenue sous l'action d'une force de rappel élastique.

6/ Appareil inhalateur selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte en outre un bras d'entraînement (56) du piston d'écrasement permettant d'assurer le déplacement de ce dernier à l'encontre de ladite force de rappel élastique, ledit bras d'entraînement (56) étant lui-même actionné par les moyens d'entraînement du support.

7/ Support de microcapsules destiné à alimenter le réservoir d'un appareil inhalateur selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'un substratum (12) à la surface duquel est fixée, de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, une pluralité de microcapsules (10).

8/ Support selon la revendication 7, caractérisé en ce que la surface du substratum portant lesdites microcapsules est recouverte, entre les zones portant les microcapsules, d'un film protecteur.

9/ Support selon l'une des revendications 7 et 8, caractérisé en ce que lesdites microcapsules sont fixées par collage sur le substratum.

10/ Support selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que ledit substratum se présente sous la forme d'une bande continue de matière souple portant des quantités pré-dosées de microcapsules, qui sont réparties, à intervalle régulier, le long de ladite bande continue de substratum.

11/ Support selon la revendication 9, caractérisé en ce que le substratum se présente sous la forme d'un disque de matière rigide ou semi-rigide.

12/ Procédé de fabrication d'un support de microcapsules, caractérisé en ce que l'on fixe, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules à la surface du substratum.

5 13/ Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on recouvre entièrement le substratum d'un agent collant sur lequel on dépose, avec une répartition périodique, des quantités pré-dosées de microcapsules, et en ce que les zones du substratum ne portant pas de
10 microcapsules sont recouvertes d'un film protecteur.

14/ Procédé selon l'une des revendications 12 et 13, caractérisé en ce que les microcapsules sont déposées sur le substratum à l'aide d'un tube cylindrique qui comporte une première extrémité ouverte destinée à venir
15 au contact du support, une deuxième extrémité reliée à des moyens d'aspiration débrayables et, entre lesdites extrémités, un tamis présentant une ouverture de maille inférieure à la dimension des microcapsules.

15/ Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le diamètre intérieur du tube cylindrique
20 est calculé de manière telle que la surface de la base du cylindre qui s'identifie à la surface du support occupée par une dose de microcapsules, corresponde à une quantité pré-dosée de principe actif volatil contenu
25 dans lesdites microcapsules.

16/ Procédé selon l'une des revendications 14 et 15, caractérisé en ce qu'il comporte les opérations suivantes:

- 30 - remplissage du tube cylindrique par introduction de sa première extrémité ouverte dans un réservoir contenant des microcapsules et mise en action des moyens d'aspiration à la seconde extrémité dudit tube ;
- application verticale de la première extrémité du tube sur le substratum pré-encollé ;

-12-

- rupture du vide dans ledit tube, entraînant la chute des microcapsules sur le support ;

- 5 - rétablissement du vide entraînant l'aspiration des microcapsules sur le tamis intérieur au tube, à l'exception de la couche de microcapsules entrée en contact de l'agent collant déposé sur le support ;

- écartement du tube et avancement du support.

- 10 17/ Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le substratum est recouvert d'un film protecteur, avec protection des microcapsules par interposition de caches de dimensions correspondant sensiblement aux zones portant lesdites microcapsules.

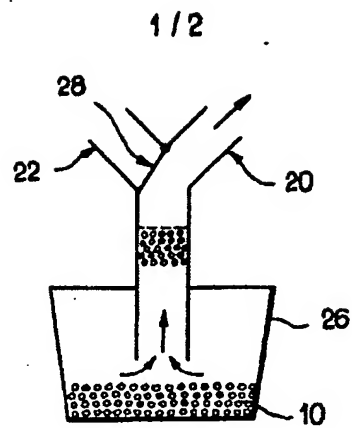


FIG. 1a

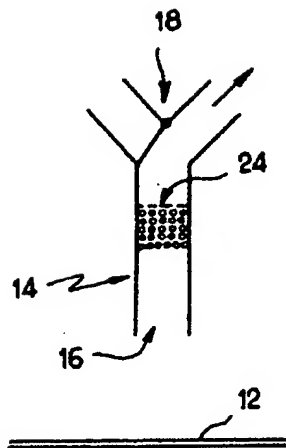


FIG. 1b

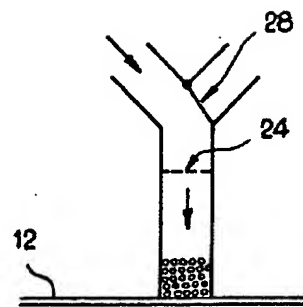


FIG. 1c

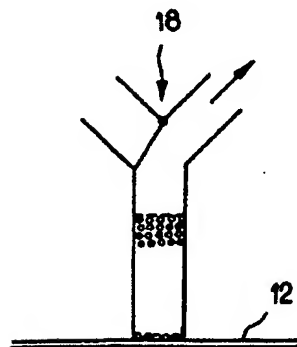


FIG. 1d

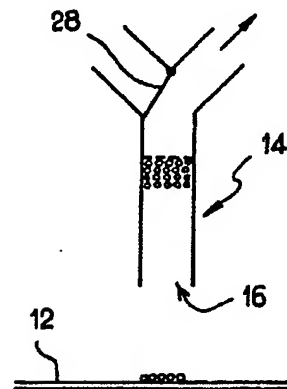
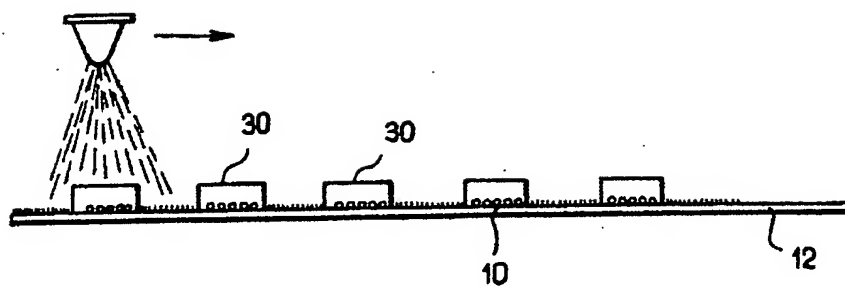
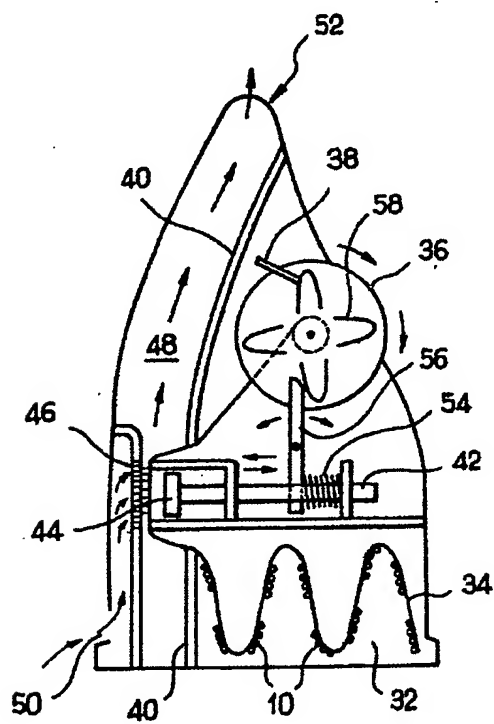


FIG. 1e

2/2

FIG. 2FIG. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)